

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-541095

(P2002-541095A)

(43) 公表日 平成14年12月3日 (2002.12.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/50		A 6 1 K 31/50	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
3/10		3/10	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
17/00		17/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-609048(P2000-609048)
(86) (22) 出願日 平成12年3月15日 (2000.3.15)
(85) 翻訳文提出日 平成13年10月9日 (2001.10.9)
(86) 国際出願番号 PCT/EP00/02280
(87) 国際公開番号 WO00/59484
(87) 国際公開日 平成12年10月12日 (2000.10.12)
(31) 優先権主張番号 199 15 364. 7
(32) 優先日 平成11年4月6日 (1999.4.6)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
ト ベシュレンクテル ハフトング
Merck Patent Gesell
schaft mit beschræ
nkter Haftung
ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム
シュタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250
(74) 代理人 弁理士 金田 暢之 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールアルカノイルピリダジンの使用

(57) 【要約】

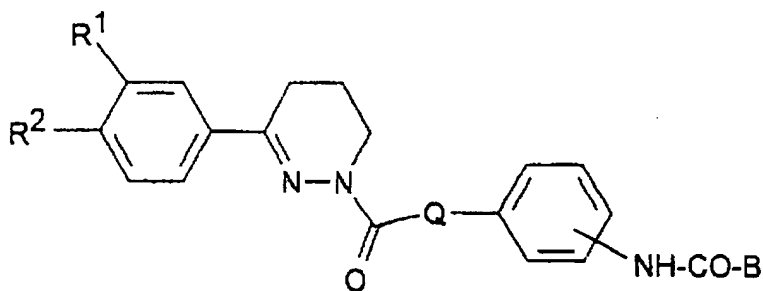
本発明は、骨粗鬆症、腫瘍、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、真性糖尿病、潰瘍性大腸炎およびAIDS治療のための薬剤を製造するための、R¹、R²、QおよびBが請求項1において与えられる意味を有する式 (I) の化合物群、および/または生理学的に適合するそれらの塩の利用に関する。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 骨粗鬆症、腫瘍、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、真性糖尿病、潰瘍性大腸炎およびAIDS治療のための薬剤を調製するための、式I：

【化1】



上式中、

BはA、OA、NH₂、NHA、NAA'、または置換されていないかあるいはHa1、Aおよび／またはOAによって一、二ないしは三置換されていてもよい1～4個のN、Oおよび／またはS原子を有する芳香族ヘテロ環であり、

Qは存在しないかまたは1～6個のC原子をもつアルキレンであり、

R¹、R²は、それぞれ互いに独立に、-OH、OR⁵、-S-R⁵、-SO-R⁵、-SO₂-R⁵、Ha1、-NO₂、-NH₂、-NHR⁵または-NR⁵R⁶であり、

R¹およびR²は合わせて-O-CH₂-O-でもあり、

R⁵およびR⁶は、それぞれ互いに独立に、A、3～7個のC原子をもつシクロアルキル、4～8個のC原子をもつメチレンシクロアルキルまたは2～8個のC原子をもつアルケニルであり、

A、A'はそれぞれ互いに独立に、1～5個のFおよび／またはCl原子によって置換されていてもよい1～10個のC原子をもつアルキルであり、

Ha1はF、Cl、BrまたはIである化合物および／またはそれらの生理学的に許容できる塩の使用。

(3)

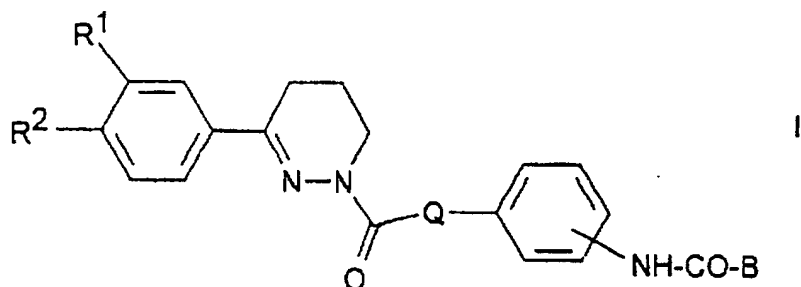
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、骨粗鬆症、腫瘍、アテローム性動脈硬化症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、真性糖尿病、潰瘍性大腸炎およびAIDS治療のための薬剤を調製するための、式I

【0002】

【化2】



【0003】

上式中、

BはA、OA、NH₂、NHA、NAA'、または置換されていないかあるいはHa1、Aおよび／またはOAによって一、二ないしは三置換されていてもよい1～4個のN、Oおよび／またはS原子を有する芳香族ヘテロ環であり、

Qは存在しないかまたは1～6個のC原子をもつアルキレンであり、

R¹、R²は、それぞれ互いに独立に、-OH、OR⁵、-S-R⁵、-SO-R⁵、-SO₂-R⁵、Ha1、-NO₂、-NH₂、-NHR⁵または-NR⁵R⁶であり、

R¹およびR²は合わせて-O-CH₂-O-でもあり、

R⁵およびR⁶は、それぞれ互いに独立に、A、3～7個のC原子をもつシクロアルキル、4～8個のC原子をもつメチレンシクロアルキルまたは2～8個のC原子をもつアルケニルであり、

A、A'は、それぞれ互いに独立に、1～5個のFおよび／またはCl原子によって置換されていてもよい1～10個のC原子をもつアルキルであり、

Ha1はF、Cl、BrまたはI

(4)

である化合物群および／またはそれらの生理学的に許容できる塩の使用に関する。

【0004】

この化合物は、WO98/06704によって公知である。

【0005】

本発明は、式Iの化合物の新規利用法、特に薬剤の製造に至る利用法を見出すという目的に基づいていた。

【0006】

式Iの化合物およびそれらの塩は、すぐれた耐容性ととも非常に有用な薬理学的特性をもつということが見出された。

【0007】

特に、これらはホスホジエステラーゼ IVを選択的に阻害し、これに伴い細胞内のcAMPが増加する(N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995))。PDE IVの阻害は、例えばC. W. Davis, Biochim. Biophys. Acta 797, 354-362 (1984)と同様にして実証できる。

【0008】

本発明の化合物は、喘息障害の治療に用いることができる。PDE IV阻害剤の抗喘息作用は、例えばT. J. Torphy等によってThorax, 46, 512-523 (1991)に記載されており、例えばT. Olson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971)の方法によって確定することができる。

【0009】

cAMPは破骨細胞を抑制し、骨形成細胞を刺激するので(S. Kasuga et al., M681, and K. Miyamoto, M682, in Abstract of the American Society for Bone and Mineral Research 18th annual meeting, 1996)、本発明の化合物は骨粗鬆症の治療に用いることができる。

(5)

【0010】

本発明の化合物はさらにTNF (Tumour Necrosis Factor : 腫瘍壊死因子) の生成に拮抗作用を示し、そのためアレルギー性および炎症性疾患、自己免疫疾患および移植拒絶反応の治療に適している。それらは記憶障害、腫瘍、アテローム動脈硬化症、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、アトピー性皮膚炎、真性糖尿病、潰瘍性大腸炎およびAIDSの治療に用いることができる。

【0011】

喘息、炎症性障害、真性糖尿病、アトピー性皮膚炎、乾癬、AIDS、腫瘍成長または腫瘍転移の治療におけるPDE IV阻害剤の作用は、例えば欧州特許第779291号に記載されている。

【0012】

本発明の物質の抗炎症作用、および例えば自己免疫障害、多発性硬化症または慢性関節リウマチの治療に対するそれらの効能は、N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995) またはL. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol., 100, 126-132 (1995) の方法と同様にして確定することができる。

【0013】

腫瘍の治療におけるPDE IV阻害剤の効能は、例えばWO9535281、WO9517399またはWO9600215に記載されている。

【0014】

式Iの化合物はヒトおよび獣医学において薬学的に活性な成分として用いることができる。それらはさらに、さらなる薬学的に活性な化合物調製のための中間体として用いることができる。

【0015】

式Iの化合物はキラル中心をもち、そのため様々な立体異性の形態で存在する。これら全ての構造（例えばRおよびS体）およびそれらの混合物（例えばR, S体）が式Iによって包含されている。

【0016】

(6)

この化合物の調製はWO 98 / 0 6 7 0 4に記載されている。

【0017】

AおよびA' は、好ましくはアルキルであり、さらに好ましくは1から5個のフッ素および／または塩素原子で置換されたアルキルである。

【0018】

アルキルは、好ましくは枝分れがなく、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のC原子をもち、好ましくは1、2、3、4または5個のC原子をもち、好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはプロピル、さらに好ましくはイソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルであるが、n-ペンチル、ネオペンチルまたはイソペンチルでもある。

【0019】

シクロアルキルは、好ましくは3～7個のC原子をもち、好ましくはシクロプロピルまたはシクロブチル、さらに好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、さらにシクロヘプチルでもある。

【0020】

メチレンシクロアルキルは、好ましくは4～8個のC原子をもち、好ましくはメチレンシクロプロピルまたはメチレンシクロブチルであり、さらに好ましくはメチレンシクロペンチルまたはメチレンシクロヘキシルであり、さらにメチレンシクロヘプチルでもある。

【0021】

アルケニルは、好ましくはビニル、1-または2-プロペニル、1-ブテニル、イソブテニル、s-ブテニルであり、さらに好ましくは1-ペンテニル、イソペンテニルまたは1-ヘキセニルである。

【0022】

アルキレンは、好ましくは枝分れがなく、好ましくはメチレンまたはエチレンであり、さらに好ましくはプロピレンまたはブチレンである。

【0023】

Halは、好ましくはF、ClまたはBrであるが、Iでもある。

(7)

【0024】

基 R^1 および R^2 は、同じであるかまたは異なってもよく、フェニル環の3-または4-位にある。それらは例えば互いに独立に、ヒドロキシル、 $-S-CH_3$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2CH_2$ 、F、Cl、BrもしくはI、または両方でメチレンジオキシである。しかし特に好ましくは、それらはそれぞれ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロペントキシ、またはフルオロー、ジフルオロー、トリフルオロメトキシ、1-フルオロー、2-フルオロー、1, 2-ジフルオロー、2, 2-ジフルオロー、1, 2, 2-トリフルオローもしくは2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

【0025】

基Bは、好ましくは2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、3-、または4-ピリジル、2-、4-、5-または6-ピリミジニルであり、さらに好ましくは1, 2, 3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-、-3-または-5-イル、1-または5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-または-5-イル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフリル、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾチエニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、1-、2-、4-または5-ベンゾイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-、または7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾオキサゾリル、3-、4-、5-、6-または7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-または7-ベンズ-2, 1, 3-オ

(8)

キサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-または8-シンノリニル、2-、4-、5-、6-、7-または8-キナゾリニルである。

【0026】

基Bは、さらに好ましくはメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、N-メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノまたはN、N-ジエチルアミノである。

【0027】

本発明の全体に関して、何度か現れる全ての基は同一であってよく、または異なってもよい、すなわち互いに独立である。

【0028】

従って、本発明は特に、記載された基の少なくとも1つが上で示された好ましいとされた意味をもつ式Iのこれら化合物の利用法を提供する。いくつかの好ましい化合物群を以下の副次式IaからIeによって表すことができ、これらは式Iに対応し、詳細に示されていない基は式Iにおいて示された意味をもつが、

Iaにおいて、 R^1 と R^2 はそれぞれ互いに独立にOAであり、Qは存在せず、Bはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イミダゾリルまたはイソオキサゾリルであり、

Ibにおいて、 R^1 と R^2 はそれぞれ互いに独立にOAであり、Qはメチレンであり、Bはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イミダゾリルまたはイソオキサゾリルであり、

Icにおいて、 R^1 と R^2 は両方で $-O-CH_2-O-$ であり、Qは存在しないまたは1～6個のC原子をもつアルキレンであり、Bはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イミダゾリルまたはイソオキサゾリルであり、

Idにおいて、 R^1 と R^2 はそれぞれ互いに独立にOAであり、Qは存在しないまたは1～6個のC原子をもつアルキレンであり、BはAまたはOAであり、

Ieにおいて、 R^1 と R^2 はそれぞれ互いに独立にOAであり、Qは存在しないまたは1～6個のC原子をもつアルキレンであり、Bはピリジニル、ピラジニル

(9)

、ピリミジニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、A、OAまたはNH₂である。

【0029】

式Iの化合物およびその調製のための出発物質も、文献（例えばHouben-Weylなどの標準的な本、Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgart）に記載されているようなそれ自体が公知の方法によって、すなわち公知であり前記の反応に適した反応条件のもとで別の方法で調製される。この場合にはそれ自体が公知である変形形態を利用することもできるが、ここでは詳細に記載しない。

【0030】

式IIおよびIVの化合物において、R¹、R²およびQは示された意味をもち、特に好ましいとされた示された意味をもつ。

【0031】

式IIIおよびVの化合物において、Qは、好ましくはメチレンまたはエチレンであり、さらに好ましくはプロピレンまたはブチレンである。

【0032】

式IIIおよびVの化合物において、Bは示された好ましいとされた意味をもち、LはCl、Br、OHまたは反応性のエステル化されたOH基である。

【0033】

Lが反応性エステル化OH基の場合、これは好ましくは1～6個のC原子をもつアルキルスルホンルオキシ（好ましくはメチルスルホンルオキシ）または6～10個のC原子をもつアリールスルホンルオキシ（好ましくはフェニルまたはp-トリルスルホンルオキシであり、そしてさらに2-ナフタレンスルホンルオキシも）である。

【0034】

所望であれば、出発物質を反応混合物から分離せずに、続いて式Iの化合物を生成するように直ちにさらに反応させるなどして、出発物質はin situ生成させることもできる。

【0035】

他方、反応を段階的に行うことも可能である。

【0036】

式Iの化合物は、好ましくは式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させることにより得ることができる。

【0037】

式IIおよびIIIの出発物質は、いくつかの場合に公知である。公知でない場合、それ自体が公知である方法によって調製することができる。

【0038】

詳細な点として、式IIの化合物と式IIIの化合物の反応は、ほぼ -20 から 150° の間の温度で、好ましくは 20 から 100° の間で、不活性溶剤の存在下または不在下で行われる。

【0039】

適切な不活性溶剤は、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはt-ブタノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) またはジオキサンなどのエーテル、エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル (メチルグリコールまたはエチルグリコール)、エチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム) などのグリコールエーテル、アセトンまたはブタノンなどのケトン、アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド (DMF) などのアミド、アセトニトリルなどのニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO) などのスルホキシド、二硫化炭素、ギ酸または酢酸などのカルボン酸、ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物、酢酸エチルなどのエステル、または以上の溶剤の混合物などである。

【0040】

式Iの化合物はさらに式IVの化合物を式Vの化合物と反応させることによっ

(11)

て得ることができる。

【0041】

通常、式IVおよびVの出発物質は公知である。それらが公知でない場合、それ自体が公知である方法によって調製できる。このように、例えば1-ベンゾイルテトラヒドロピリダジンの調製は、J. Med. Chem. 38、4878 (1995)に記載されている。

【0042】

式Vの化合物において、基(radical)-CO-Lは予め活性化されたカルボン酸、好ましくはカルボン酸ハロゲン化物である。

【0043】

式IVの化合物と式Vの化合物の反応は、反応時間、温度および溶剤に関して、式IIの化合物と式IIIの化合物の反応について記載されたものと同じ条件のもとでおこる。

【0044】

式Iの塩基は、例えば、エタノールなどの不活性溶剤中で当量の酸と塩基を反応させ続いて溶剤を蒸発させるなどして、酸を用いて関連する酸付加塩に転化することができる。この反応に対して可能な酸は特に、生理学的に許容できる塩を生成するものである。このために、無機酸を用いることができ、例えば硫酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、オルトリン酸などのリン酸、スルファミン酸などを用いることができ、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式の一または多塩基性のカルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-またはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸、およびラウリル硫酸などを用いることができる。生理学的に許容できない酸との塩、例えばピクリン酸塩は、式Iの化合物の分離および/または精製のために用いることができる。

(12)

【0045】

他方、所望であれば、式Iの遊離塩基は塩基（例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムあるいは炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）によってその塩から遊離させることができる。

【0046】

式Iのこれらの化合物は、ヒトまたは獣医学の薬剤として用いることができる。可能な添加剤は、腸への（例えば経口）投与または非経口の投与もしくは局所適用に適しており、新規化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール三酢酸塩、ゼラチン、ラクトースまたはデンプンなどの炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび石油ゼリーなどである。特に、錠剤、丸薬、コーティング錠剤、カプセル、粉末、顆粒、シロップ剤、ジュース剤またはドロップが経口投与に使われ、座薬が直腸への投与に使われ、溶液、好ましくは油性または水性溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたはインプラントが非経口投与に使われ、軟膏、クリームまたは粉末が局所適用に使われる。この新規化合物は、凍結乾燥もでき、得られる凍結乾燥体は例えば注射剤の製造に用いられる。記載された製剤は滅菌ができ、および／または潤滑剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝物質、着色剤、芳香剤などの補助剤および／または1種または複数のさらに別の活性化合物、例えば1種または複数のビタミンなどを含むことができる。

【0047】

式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容できる塩は、cAMP（cyclic adenosine monophosphate：サイクリックアデノシンーリン酸）の濃度の増加が、炎症の抑制または予防および筋肉弛緩につながるような疾患の制御に用いることができる。本発明の化合物は特に、骨粗鬆症、腫瘍、喘息、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、乾癬と他の皮膚病および自己免疫障害の治療に用いることができる。

【0048】

これとの関連で、通常本発明の物質は、好ましくは単位服用量当たり約1～5

(13)

00mgの間、特に5～100mgの間の服用量で投与される。1日の量は、好ましくはほぼ0.02～10mg/体重1kgの間である。しかし各患者に対する特定の服用量は、あらゆる種類の因子、例えば用いられた特定の化合物の効力、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、時間と投与の経路、排泄率、薬剤の組み合わせおよびその治療法が行われる特定の障害のひどさによる。経口投与が好ましい。

【0049】

式Iの化合物は1つまたは複数の不斉中心を含みうる。この場合それらは通常ラセミ体として存在する。得られるラセミ体は、それ自体が公知の方法によって機械的または化学的にその鏡像異性体に分割することができる。光学活性な分割剤と反応させることによりラセミ体混合物からジアステレオマーを生成することが好ましい。

【0050】

もちろん、元々光学活性である出発物質を用いて前記の方法によって式Iの光学活性化合物を得ることも可能である。

【0051】

式Iはあらゆる立体異性体およびそれらの混合物、例えばラセミ体を包含する。

【0052】

上記および下記において、温度はすべて℃で表示されている。以下の実施例において、「通常の仕上げ処理」は、必要なら水を加え、必要ならその混合物を最終生成物の構成に応じて2～10の間のpHに調整し、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、その有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を蒸発させ、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィによっておよび/または再結晶によって精製する、ということを意味する。

【0053】

質量分析 (MS)

EI (電子衝撃イオン化) M^+

FAB (高速原子照射) $(M+H)^+$

(14)

実施例1

150mlのTHF中、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン(「A」)4.70gの懸濁液を、カリウムt-ブトキサイド2.24gと混合し、その懸濁液を30分攪拌する。4-ニコチノイルアミノベンゾイルクロライド7.3gを加え、その混合物を室温で10時間攪拌する。溶剤を除去し残留物に通常の仕上げ処理を行う。これにより1-(4-ニコチノイルアミノベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点239°(分解)が得られる。

【0054】

同様に、「A」と

4-イソニコチノイルアミノベンゾイルクロライドとの反応で、

1-(4-イソニコチノイルアミノベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点247°(分解)が得られる。

【0055】

実施例2

150mlのアセトニトリル中、1-(4-アミノベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン、融点197°[1-(4-ニトロベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン、融点203°を、150mlのテトラヒドロフラン中で3.5gのラネーニッケルの存在下、室温で接触水素化によって得られる]2gおよびピリジン1.6mlをニコチノイルクロライド塩酸塩1.2gと混合し、その混合物を2時間攪拌する。溶剤を除去し、残留物に通常の仕上げ処理を行う。再結晶によって、1-(4-ニコチノイルアミノベンゾイル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点239°(分解)が得られる。

【0056】

同様に、下記の「アミン誘導体」、

(15)

1 - (3-アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1,
4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点168°、

1 - (2-アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1,
4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル)
- 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点154°、

1 - (3-アミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル)
- 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メト
キシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点168°、

1 - (3-アミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メト
キシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル)
- 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニル
フェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メト
キシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

とニコチノイルクロライドとの反応で下記の化合物、

1 - (3-ニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェ
ニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、159° (分解)、

1 - (2-ニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェ
ニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メト
キシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メト
キシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、235°、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキ
シ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩

(16)

、融点224°（分解）、

1-（3-ニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-（4-ニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-（4-ニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-（4-ニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0057】

同様に、上記の「アミン誘導体」とイソニコチノイルクロライドの反応によって、下記の化合物、

1-（4-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点247°（分解）

1-（3-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点175°（分解）、

1-（2-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3, 4-ジメトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-（4-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-エトキシ-4-メトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点266°、

1-（3-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-エトキシ-4-メトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-（4-イソニコチノイルアミノベンゾイル）-3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点244°（分解）、

(17)

1 - (3-イソニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-イソニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-イソニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-イソニコチノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
が得られる。

【0058】

同様に、上記の「アミン誘導体」とピコリノイルクロライドの反応によって以下の化合物、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチ

(18)

ルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ピコリノイルアミノベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
 が得られる。

【0059】

同様に、上記の「アミン誘導体」とフラン-2-カルボニルクロライドとの反応によって下記の化合物、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (フラン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-トリ

(19)

フルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
 が得られる。

【0060】

同様に、上記の「アミン誘導体」とチオフェン-2-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1-(4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(2-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(チオフェン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

(20)

1 - (4 - (チオフェン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
 が得られる。

【0061】

同様に、上記の「アミン誘導体」とピラジン-2-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1 - (4 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点213℃、

1 - (3 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点204°、

1 - (2 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
 融点186°、

1 - (3 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点225°、

1 - (3 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピラジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-メ

(21)

トキシ-4-メチルスルホニルフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(ピラジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0062】

同様に、上記の「アミン誘導体」とイミダゾール-4-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1-(4-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(2-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イミダゾール-4-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

(22)

1 - (4 - (イミダゾール-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (イミダゾール-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0063】

同様に、上記の「アミン誘導体」と2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1 - (4 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (2, 4-ジメチルチアゾール-5-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

(23)

1 - (3 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、
 が得られる。

【0064】

同様に、上記の「アミン誘導体」とイソオキサゾール - 5 - カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (2 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (イソオキサゾール - 5 - カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 -

(24)

(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(イソオキサゾール-5-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イソオキサゾール-5-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イソオキサゾール-5-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(イソオキサゾール-5-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0065】

同様に、上記の「アミン誘導体」とピリミジン-2-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1-(4-(ピリミジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(ピリミジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(2-(ピリミジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-(ピリミジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-(ピリミジン-2-カルボニルアミノ)ベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

(25)

1 - (4 - (ピリミジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (ピリミジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-2-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0066】

同様に、上記の「アミン誘導体」とピリミジン-4-カルボニルクロライドとの反応によって、下記の化合物、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点196°

1 - (3 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

(26)

1 - (3 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - (ピリミジン-4-カルボニルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)

が得られる。

【0067】

同様に、

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

(27)

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

とニコチノイルクロライドとの反応によって下記の化合物、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点225°、

1 - (3-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-メチレ

(28)

ンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-ニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0068】

同様に、1 - (4-アミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

とイソニコチノイルクロライドとの反応によって、

1 - (4-イソニコチノイルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン塩酸塩、融点209°、が得られ、

そしてクロロギ酸エチルとの反応によって、

1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンジルカルボニル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点143°、

が得られる。

【0069】

実施例3

160mlのジクロロメタン中、1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点197° 2.0gおよびピリジン0.8mlの溶液を、クロロギ酸エチル(「B」)と混合し、混合物を2時間攪拌する。溶剤を除去し、残留物に通常の仕上げ処理を行う。イソプロパノール/石油エーテルから再結晶することによって、1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点165° 2.2gが得られる。

(29)

【0070】

同様に、下記の「アミン誘導体」、

1 - (3 - アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (2 - アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (3 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - メトキシ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - アミノベンゾイル) - 3 - (3 - トリフルオロメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

と「B」との反応により、

1 - (3 - エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、融点181°、

1 - (2 - エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、

1 - (4 - エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリダジン、融点147°、

1 - (3 - エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3 - エトキシ - 4

(30)

ーメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、
融点166°、

1 - (3-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-エトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0071】

同様に、上記の「アミン誘導体」とクロロギ酸メチルとの反応によって、下記の化合物、

1 - (4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点226°、

1 - (3-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (2-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (3-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル) - 3 - (3-シクロペンチ

(31)

ルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

1-(3-メトキシカルボニルアミノベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

1-(4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル)-3-(3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-メトキシカルボニルアミノベンゾイル)-3-(3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン

が得られる。

【0072】

同様に、上記の「アミン誘導体」と塩化アセチルとの反応によって、下記の化合物、

1-(4-アセトアミドベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、融点230°、

1-(3-アセトアミドベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(2-アセトアミドベンゾイル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-アセトアミドベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-アセトアミドベンゾイル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(4-アセトアミドベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1-(3-アセトアミドベンゾイル)-3-(3-シクロペンチルオキシ-4

(32)

ーメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アセトアミドベンゾイル) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アセトアミドベンゾイル) - 3 - (3-メトキシ-4-メチルスルホニルフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

1 - (4-アセトアミドベンゾイル) - 3 - (3-トリフルオロメトキシ-4-メトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン、

が得られる。

【0073】

実施例4

160mlのジクロロメタン中、1 - (4-アミノベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン2.0gおよびN-エチルイソシアネート0.8mlの溶液を、室温で2時間攪拌する。溶剤を除去し、残留物に通常の仕上げ処理を行う。イソプロパノール/石油エーテルから再結晶することにより、1 - (4-エチルウレイドベンゾイル) - 3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン2.1gが得られる。

【0074】

以下の実施例は医薬製剤に関する。

【0075】

実施例A：注射液バイアル

3Lの2重蒸留水（2回の蒸留操作を経た蒸留水）中、式1の活性化合物100gおよびリン酸水素二ナトリウム5gの溶液を、2Nの塩酸を用いてpH6.5に調整し、滅菌濾過し、注射液バイアルに分配し、滅菌条件下で凍結乾燥し、無菌状態で密封する。各注射液バイアルは5mgの活性化合物を含む。

【0076】

実施例B：座薬

式Iの活性化合物20gと大豆レシチン100gおよびココアバター1400gの混合物を溶融し、型に流し込み、放冷する。各座薬は20mgの活性化合物

(33)

を含む。

【0077】

実施例C：溶液

2重蒸留水940ml中、式Iの活性化合物1g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9.38g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 28.48gおよび塩化ベンザルコニウム0.1gの溶液を調製する。それをpH6.8に調整し、1Lにし、照射滅菌する。この溶液は目薬の形態で利用できる。

【0078】

実施例D：軟膏

式Iの活性化合物500mgを、無菌条件下で石油ゼリー99.5gと混合する。

【0079】

実施例E：錠剤

式Iの活性化合物1kg、ラクトース4kg、ジャガイモデンプン1.2kg、タルク0.2kgおよびステアリン酸マグネシウム0.1kgの混合物を、各錠剤が10mgの活性化合物を含むように、通常の方法でプレスし錠剤にする。

【0080】

実施例F：コーティング錠剤

実施例Eと同様に、通常の方法でスクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントゴムおよび着色剤のコーティングをもつ錠剤にプレスする。

【0081】

実施例G：カプセル

式Iの活性化合物2kgを、各カプセルが20mgの活性化合物を含むように、通常の方法で硬質ゼラチンカプセルに分配する。

【0082】

実施例H：アンプル

2重蒸留水60L中、式Iの活性化合物1kgの溶液を、滅菌濾過し、アンプルに分配し、滅菌条件下凍結乾燥し、無菌状態で密封する。各アンプルは10mgの活性化合物を含む。

(34)

【0083】

実施例 I : 吸入スプレー

式 I の活性化合物 14 g を等張 NaCl 溶液 10 L に溶解し、その溶液をポンプ機構をもつ市販のスプレー容器に分取する。溶液は口または鼻にスプレーできる。ひと吹きのスプレー（およそ 0.1 ml）はおよそ 0.14 mg の服用量に相当する。

(35)

〔国際調査報告〕

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/02280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 06704 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); R) 19 February 1998 (1998-02-19) the whole document	1
P, X	WO 99 65880 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); JONAS ROCHUS (DE); WO) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document	1
E	WO 00 26201 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); JONAS ROCHUS (DE); WO) 11 May 2000 (2000-05-11) the whole document	1

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *R* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2001

Date of mailing of the international search report

29/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

(36)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 00/02280

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 00 59890 A (KLUXEN FRANZ WERNER ;MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); F) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document	1

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

(37)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.

PCT/EP 00/02280

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9806704 A	19-02-1998	DE 19632549 A	19-02-1998
		AU 725652 B	19-10-2000
		AU 4013397 A	06-03-1998
		BR 9711066 A	17-08-1999
		CN 1227547 A	01-09-1999
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999
		PL 331557 A	19-07-1999
		SK 16899 A	10-12-1999
WO 9965880 A	23-12-1999	DE 19826841 A	23-12-1999
		AU 4259099 A	05-01-2000
		BR 9911177 A	13-03-2001
		NO 20006412 A	15-12-2000
WO 0026201 A	11-05-2000	DE 19850701 A	11-05-2000
		AU 6342399 A	22-05-2000
WO 0059890 A	12-10-2000	DE 19915365 A	12-10-2000
		AU 3289700 A	23-10-2000

(38)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 19/02		A 6 1 P 19/02	
19/10		19/10	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/18		31/18	
35/00		35/00	
C 0 7 D 237/04		C 0 7 D 237/04	
(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, K Z, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, S K, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(71) 出願人	Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Fed eral Republic of Ge rmany		
(72) 発明者	ロクス、ジョウナース ドイツ連邦共和国 デー-64921 ダルム シュタット シュトームシュトラッセ 7		
(72) 発明者	ヴォルフ、ミハエル ドイツ連邦共和国 デー-64297 ダルム シュタット ヌーシュボウマルレー 59		
(72) 発明者	バイエル、ノーベト ドイツ連邦共和国 デー-64354 ライン ハイム マキシミリアン-コルベ-シュ トラッセ 11		
(72) 発明者	クラケン、フランツ-ヴェルナー ドイツ連邦共和国 デー-64285 ダルム シュタット ベシュンゲルシュトラッセ 3		
(72) 発明者	フィッシェン、クラウス ドイツ連邦共和国 デー-64407 フレン キッシュ-クラムバッハ シャフォフガッ セ 24ベー		

(39)

Fターム(参考) 4C086 AA01 BC41 MA04 MA17 MA35
MA52 MA66 NA14 ZA45 ZA68
ZA89 ZA96 ZA97 ZB15 ZC35